

2017. XVII. évfolyam 1. szám

Tartalom:

Szakmai tájékoztató az EUCAST antibiotikum érzékenység vizsgálati rendszerére való áttéréshez – Útmutató aerob és mikroaerofil baktériumok antibiotikum érzékenységének korongdiffúziós meghatározásához – EUCAST v7.1 verzió alapján

Tóth Ákos, Kristóf Katalin, Tirczka Tamás

EUCAST figyelemfelhívása - Colistin érzékenységi vizsgálat – néhány kereskedelmi forgalomban elérhető vizsgáló módszerrel problémákat észleltek

Bakteriális nemi betegségek korszerű laboratóriumi diagnosztikája

Balla Eszter, Urbán Edit

Kiadja: Országos Epidemiológiai Központ

A kiadó és a szerkesztőség székhelye: 1097 Budapest, Albert Flórián út 2-6.

Felelős kiadó: Dr. Visontai Ildikó, osztályvezető főorvos

Alapító szerkesztő:

Dr. Füzi Miklós (Ph.D.)

Dr. Gacs Mária

Felelős szerkesztő:

Dr. Visontai Ildikó

Szerkesztő:

Dr. Csire Márta (Ph.D.)

Dr. Tirczka Tamás

Dr. Tóth Ákos (Ph.D.)

Technikai szerkesztő:

Ertléné Czinege Ildikó

Huszár Csilla

Olvasó szerkesztő:

Dr. Gacs Mária

Készült az Országos Tisztifőorvosi Hivatal nyomdájában
120 példányban

Nyomdavezető: Novák Anikó

ISSN 2063-9805 (Nyomtatott)

ISSN 2063-9813 (Online)

A Mikrobiológiai Körlevelek az OEK honlapján

www.oek.hu elérhetőek

Bakteriális nemi betegségek korszerű laboratóriumi diagnosztikája

Balla Eszter¹, Urbán Edit²

¹Országos Epidemiológiai Központ, II. Bakteriológiai Osztály, Budapest

²Szegedi Tudományegyetem, Klinikai Mikrobiológiai Diagnosztikai Intézet, Szeged

A közlemény a bakteriális nemibetegségek három leggyakoribb és legismertebb válfaja: az urogenitális **chlamydiasis**, a **gonorrhoea** és a **szifilisz** mellett a 2003-as évek óta Nyugat-Európából terjedésnek indult **lymphogranulomavenereum** laboratóriumi diagnosztikai lehetőségeit összegzi. E négy nemibetegség diagnosztikája kizárólag célzott módon, megfelelően vett, tárolt és beküldött mintákból valósítható meg. A tüneteken, anamnézisen, kontaktuskutatáson alapuló klinikai gyanú igazolása e releváns mintákból történhet meg, a rendelkezésre álló laboratóriumi módszerek alkalmazásával. Mivel a nemzetközi járványügyi adatok alapján a bakteriális nemibetegségek előfordulási gyakorisága emelkedő tendenciát mutat, ezek az ismeretek a gyakorlatban is rendkívül fontosak. A szerzők célja, hogy felhívják a figyelmet a fenti kórképek korszerű diagnosztikai lehetőségeire, valamint gyakori buktatóira.

A WHO adatai szerint [1] a nemi betegségek bakteriális kórokozói világméretben évente több mint kétszázmillió friss fertőzésért felelősek. Az aktív megelőzés mellett a korai felismeréssel társult adekvát kezelés és partnerkutatás lenne ideális e kórképek visszaszorítása érdekében, ám a nemi betegségekhez kötődő tévhitek és stigmák éppúgy hátráltatják ezt a törekvést, mint a korszerű szakmai ismeretek hiánya. E kórképek transzmissziójában a genitális átvitelen túl az orális, illetve az anális szexuális érintkezésnek is jelentősége lehet, amit a heteroszexuális betegek kivizsgálásánál is figyelembe kell venni. Mivel a tárgyalásra kerülő fertőzések olykor szisztémás formában, illetve előbbiekből adódóan extragenitális manifesztációban is megnyilvánulhatnak, a bőr-nemigyógyászok mellett szinte minden orvosi szakterület képviselői találkozhatnak a gyakran differenciál-diagnosztikai kihívást tartogató tünetekkel. A neonatalis STI (sexually transmitted infections) infekciók az anya és szexuális partnere(i) fertőzöttségét jelzik, így kivizsgálásukhoz és kezelésükhöz a társszakmák képviselőinek bevonása is szükséges.

ÁLTALÁNOS JÁRVÁNYÜGYI JELLEMZŐK

Chlamydia trachomatis (D-K szerocsoport)

A bakteriális nemibetegségek között változatlanul a *Chlamydia trachomatis* D-K szerocsoportba tartozó törzsei okozzák a legtöbb megbetegedést, melyet az Európai Járványügyi Központ (ECDC) adatai alapján 2013-ban 26 európai országból 384 ezret is meghaladó számban jelentettek be [2]. Ez az adat minden

bizonyval elmarad a valóságtól, az aluldiagnosztizált fertőzések magas száma miatt. Az akut infekció ugyanis igen magas arányban tünetmentesen zajlik, a nők mintegy 70%-ában, a férfiak közel felében [3]. A *Chlamydia trachomatis* (*C. trachomatis*) infekció sajátága, hogy az esetek több mint kétharmada a fiatal, 15-24 éves korosztályt sújtja, akik életkorukból adódóan a legkevesebb információval rendelkeznek a primer prevencióról. A fertőzések közvetítésében közel 90%-ban heteroszexuális kapcsolat szerepel. A nők és a férfiak ugyanolyan gyakorisággal fertőződnek meg, de a szűrővizsgálati lehetőségeket a nők jobban kihasználják, így náluk látszólag gyakoribb ez az infekció. Mindez tovább nehezíti a fertőzöttek diagnosztizálását, a kezeletlen kórkép viszont súlyos krónikus kismencedei szövődményekre hajlamosít.

A *C. trachomatis* fertőzések vertikális átvitelével az újszülötteket is veszélyeztetik, így nem csupán a szexuálisan aktív, felnőtt lakosság körében kell erre a kórokozóra gondolni. A vertikális transzmisszió leggyakrabban a fertőzött szülőcsatornán történő áthaladás közben történik, bár intrauterin fertőzésekről is beszámoltak már a szakirodalomban [4]. A terhesség alatti *C. trachomatis* szűrővizsgálat hazánkban rutinszerűen nem történik meg, holott különösen a 25 év alatti és/vagy a magas kockázatú gravidáknál ez mindenképp ajánlott lenne a koraterhességi szakaszban, és a 3. trimeszterben megismételve [5].

Gonorrhoea

A bakteriális nemi betegségek között gyakoriság tekintetében a 2. helyen a *Neisseria gonorrhoeae* okozta fertőzések állnak. A 2013. évi ECDC adatok szerint a *C. trachomatis*-tól eltérően a gonorrhoeát háromszor gyakrabban diagnosztizálták férfiaknál, mint nőknél, illetve az összes eset több mint 40%-át az MSM csoportba tartozó férfiak (men who have sex with men, MSM) tették ki [2]. A fiatal korosztályba tartozó, 20-24 éves férfiaknál kiugróan magas volt a fertőzöttek száma, összességében pedig a 15-24 éves korosztályból jelentették nemtől függetlenül az esetek 39%-át.

A nők körében a tünetmentes akut fertőzések magas aránya (>50%) a *C. trachomatis* infekciókhoz hasonlóan megnehezítik a kórkép felismerését [6]. A szexuálisan aktív, felnőtt populációt érintő gonorrhoeás kórképeken kívül a vertikális neonatalis szemfertőzések ma már ritkaságnak számítanak azokban az országokban, ahol elterjedt a szülés utáni profilaxis (Credé-szemcsepp, antibiotikus kenőcs stb.) alkalmazásának gyakorlata [7].

Szifilisz

A szifilisz nem tekinthetjük a múlt század letűnt betegségének. Az európai járványügyi adatok tanúsága szerint a *Treponema pallidum* okozta fertőzések emelkedő tendenciát mutatnak, melyek hátterében elsősorban az MSM populációban halmozódó megbetegedések állnak. Az ECDC 2013. évi jelentése alapján a szifiliszes esetek mintegy 60%-a közülük került ki [2]. Ennek

ismeretében érthető, hogy a férfiaknál ötször gyakoribb a fertőzés, mint a nőknél. A korcsoportos megoszlás tekintetében a szifiliszt közel egyenletesen, 30% körüli arányban észlelték a 25-34 éves; a 35-44 éves; valamint 45 év feletti korosztályban, azaz ebben a betegcsoportban nem a legfiatalabbak dominálnak. A vertikálisan terjedő bakteriális STI kórképek közül a szifilisz congenitális formája a legveszélyesebb, ami a kezeletlen korai szifilisz anyák 40%-ában is előfordulhat [8], és a szisztémás szervkárosodások következtében súlyos fejlődési rendellenességeket, vagy akár magzati elhalást is okozhat. A congenitális szifiliszt kizárólag a terhesség alatti szűrővizsgálatokkal és a szeropozitív gravidák adekvát kezelésével lehet megelőzni, amit Magyarországon rendelet ír elő (26/2014. (IV. 8.) EMMI rendelet a várandósgondozásról.) A diagnosztizálatlan és/vagy kezeletlen szifilisz anyák betegségük első 4 évében mintegy 70%-os valószínűséggel fertőzik meg magzatukat [8]. Ők részint a gondozatlan terhesek közül; részint a szűrést követő, későbbi gesztációs szakban fertőződő gravidák közül kerülnek ki. A congenitális szifilisz esetek az EPINFO-k (OEK) adatai alapján hazánkban 2002. óta évi 0-10 számban kerülnek bejelentésre.

Lymphogranuloma venereum (*C. trachomatis* L1-3)

A lymphogranuloma venereum (LGV) a *Chlamydia trachomatis* L1-3 szerotípusai által okozott, szexuális úton terjedő megbetegedés. Ez az invazív baktérium az uro/-anogenitális szervek felszínén/nyálkahártyáján behatolva a regionális nyirokutakon át terjed és a lokális elváltozáson túl a lágyéki nyirokcsomók purulens duzzanatát okozza. A behatolási kapu függvényében különféle tünetek kísérhetik a klasszikusan 3 stádiumú megbetegedést. Klasszikus formája Európában ritka, 2003-2004 során azonban egy hollandiai járvány kapcsán fény derült az MSM populációban halmozódó esetekre [9]. Azóta számos európai országban ez a rizikócsoport (elsősorban a HIV-pozitívak) tekinthető az LGV által leginkább veszélyeztetett közösségnek. Igen ritkán heteroszexuális férfiaknál és nőknél is azonosították a kórképet. Az ECDC adatai alapján Európában egyre növekvő számban jelentik be az LGV eseteket; az összesített esetszám 2013-ban az ezret is meghaladta [2]. A hazai esetszám 2012. óta szintén növekvő tendenciát mutat (1 eset/2012; 2 eset/2013; 3 eset/2014; 8 eset/2015; 14 eset/2016), de valószínűleg messze elmarad a valós adatoktól.

MINTAVÉTEL, BEKÜLDÉS

A felsorolt bakteriális nemi betegségek klinikuma (részleteiben nem kerül tárgyalásra) nagy általánosságban 3 csoportra osztható:

- **egy szervre lokalizálódó akut infekció**, mely a behatolási kapuban és közvetlen környezetében alakul ki (leggyakrabban az urogenitális szervek, anus, pharynx, conjunctiva nyálkahártyái lehetnek érintettek a primer STI fertőzések kapcsán);

- **a lokális infekció helyéről tovaterjedő, krónikus fertőzés** (pl.: ascendáló *N. gonorrhoeae*/*C. trachomatis* okozta kismedencei gyulladás, krónikus LGV stb.);
- invazív kórokozó (*T. pallidum*) esetében **szisztémás megbetegedés, többszervi manifesztáció**.

Fontos hangsúlyozni, hogy a lokalizált, akut fertőzések esetén közvetlenül a fertőzött szervből (uro-anogenitális, conjunctivális elváltozásból, váladékból) javasolt a mintavétel. A szerológiai vizsgálatok a szifilisz és az LGV gyanú kivételével felnőtteknél nem diagnosztikus értékűek, mert a felszínes urogenitális és szemfertőzésekben specifikus immunválasz nem alakul ki. A felnőttek bakteriális nemi betegségeinek klinikai gyanúja esetén az 1. táblázatban foglaltak tekinthetők irányadónak, mely a nemzetközi útmutatások alapján készült [2,5,10,11].

Krónikus/késői/szisztémás fertőzésekben az ellenanyagválasz vizsgálata ajánlott, a közvetlen kórokozó-kimutatás lehetősége már a háttérbe szorul, ill. nem feltétlenül eredményes (pl. syphilis latens tarda). Kezeletlen luesz szövődményeként a sy II. stádiumtól kezdődően bármikor kialakulhat neuroszifilisz, de a diagnosztikát (különösen bizonytalan esetekben) szerológiai vizsgálattal célszerű kezdeni. Szeronegatív betegnél ui. felesleges a lumbálpunkció és a liquorminta ezirányú vizsgálata. Ismert szeropozitív betegnél szérum- és liquorminta párhuzamos vétele és beküldése javasolt.

Neonatalis *C. trachomatis* fertőzés gyanújakor, valamint connatalis luesz laboratóriumi diagnosztikájához a direkt vizsgálómódszerek és a szerológia **kombinálása** célszerű, részint a kórokozó közvetlen kimutatása, részint az újszülött saját, kórokozó-specifikus IgM-jének detektálása céljából (lásd később). Connatalis luesz gyanúja esetén a maternális vs. neonatalis ellenanyagszintek összehasonlítása is informatív lehet, ezért, amennyiben mód van rá, az anyai szérumminta beküldése is javasolt.

1. táblázat Mintavételi eljárások és laboratóriumi diagnosztikus módszerek akut bakteriális nemi betegségek gyanújakor felnőtteknél

Kórokozó	AKUT kórkép	Javasolt minta	Ajánlott vizsgáló-módszer	Szerológiai vizsgálat szerepe
<i>Chlamydia trachomatis</i> D-K	cervicitis, urethritis, proctitis, conjunctivitis	elsősugár vizelet (csak férfiagnál); ill. hámsejtdús váladék a fertőzött szervből	PCR (vagy egyéb NAAT)	AKUT fertőzésben NEM INFORMATÍV!
<i>Neisseria gonorrhoeae</i>	cervicitis, urethritis, proctitis, pharyngitis	(szállítás esetén: speciális transzport-közegbe vett) váladék a fertőzött szervből	tenyésztés és antibiogram * (PCR)**	NEM INFORMATÍV! (rutinszerűen nem terjedt el)
<i>Treponema pallidum</i>	fertőző szifilisz (I, II stádium, ill. sy latens recens)	ingersavó, ill. a nedvedző/hámló vagy fekélyes léziókból vett minta; bubóaspiratum	PCR (vagy egyéb NAAT)	Feltétlenül javasolt! Diagnosztikus értékű
<i>Chlamydia trachomatis</i> L1-3	lympho-granulomavene reum	hámsejtdúsanalízis-, urethra-, sipoly-váladék, bubóaspiratum	PCR + genotipizálás	Javasolt, (szupportív jelentőségű)

**N. gonorrhoeae* gyanú esetén a Gram-festett kenetvizsgálat kizárólag férfiak nem-komplikált urethritisében lehet diagnosztikus értékű!

** a *N. gonorrhoeae* PCR vizsgálati eredmény csak empirikus terápiát tesz lehetővé [5]

PCR-polimeráz láncreakció, NAAT-nukleinsav-amplifikációs technikák

LABORATÓRIUMI DIAGNOSZTIKUS MÓDSZEREK

A tárgyalt bakteriális kórokozók rutin aerob tenyésztési módszerekkel nem mutathatók ki, ezért a megfelelően vett klinikai mintából történő közvetlen kimutatásuk, ami a definitív diagnózis alapja, részint speciális tenyésztési feltételek mellett (*N. gonorrhoeae*); részint nukleinsav-detektáló módszerekkel (*T. pallidum*, *C. trachomatis* D-K; L1-3) biztosítható.

C. trachomatis fertőzés gyanúja esetén a klinikai kép függvényében a laboratóriumi diagnosztikában a közvetlen detektáló eljárások és szerológiai módszerek közül választhatunk. Felnőttek akut urogenitális/conjunctivális fertőzésében a *C. trachomatis* specifikus antitestek detektálása **nem** diagnosztikus értékű! Ezekben az esetekben gold standard laboratóriumi eljárásnak a nukleinsav-amplifikációs technikák (NAAT) számítanak. Aszcendáló/krónikus kismencedei fertőzésben, reaktív arthritisben, Reiter-szindrómában fordított a helyzet, mert a szervezet immunválaszának kimutatását célzó **szerológiai vizsgálatok** (magas specifitású ELISA, immunoblottal

verifikált eredményei) képezik a laboratóriumi diagnosztika alapját. Neonatalis *C. trachomatis* fertőzés igazolásához közvetlen detektáló eljárásokat (conjunctiva-váladékból, ill. nasopharyngeális mintából) és szerológiai módszereket **együttesen** alkalmazunk a diagnosztikában. Amennyiben lehetőség van anyai minta beküldésére, úgy *C. trachomatis* vertikális átvételének igazolásához az anyai cervixminta vizsgálata javasolt.

A **szifilisz** diagnosztikája során a direkt kimutatási módszerek korlátozott volta (PCR, sötétlátóteres mikroszkópos technika) és szűkkörű klinikai alkalmazhatósága (fertőző stádiumok, congenitális szifilisz) miatt a szerológiai módszerek alkalmazása kerül előtérbe. A szerodiagnosztika hagyományosan igen nagy jelentőségű a betegség szűrésében, verifikálásában, és stádiumának megítélésében. A nemzetközi szakirodalom alapján fontos hangsúlyozni, hogy mind az aspecifikus, mind a specifikus treponema teszteknek megvan a létjogosultsága, mivel nem létezik olyan szerológiai metodika, mely önmagában alkalmazva optimális lenne [11,12]. A jelenleg elterjedt specifikus (TPHA, TPPA, ELISA, western blot) és aspecifikus laboratóriumi diagnosztikus módszerek (RPR, VDRL) kombinált alkalmazása a leginformatívabb. Az aspecifikus szerológiai tesztek kvantitatív (titrált) eredményei alapján, nyomon követhető a terápia hatásossága; megítélhető az esetleges reinfekció ténye; valamint a neuroszifilisz, illetve a congenitális szifilisz klinikai kockázata. A specifikus tesztek a verifikálásban, az infekció tényének igazolásában játszanak szerepet, kvantitatív elvégzésük felesleges, mivel a specifikus ellenanyagszintek nem követik a terápia hatásosságát, és évekig, évtizedekig perzisztálhatnak.

Az akut *Neisseria gonorrhoeae* fertőzések diagnosztikájában a célzott terápia érdekében a klasszikus tenyésztésre kell törekedni, mivel az empirikus kezelési lehetőségek erősen beszűkültek, és a multirezisztens törzsek terjedése miatt megjósolhatatlan a terápiás hatékonyságuk. A nukleinsav-detektáló vizsgálóeljárások érzékenyebbek ugyan a tenyésztésnél, de a célzott kezeléshez nem nyújtanak támpontot [5]. Az izolálás eredményességét speciális transzportközeg (pl. Vagitest, *Liofilchem*) alkalmazásával biztosíthatjuk, melyből akár 72 óra múlva is eredményesen izolálható a kórokozó. A gonorrhoea diagnosztikájában szerológiai módszerek nem terjedtek el, ellenanyagválaszt rutin laboratóriumi körülmények között nem vizsgálunk [13].

A **lymphogranuloma venereum** laboratóriumi diagnosztikája a kórokozó DNS-ének kimutatásán és genotipizálásán alapul [5,14], ami speciális laboratóriumi diagnosztikus háttérrel igényel (OEK, STI referencialaboratórium). Ha a rizikócsoporthoz tartozó beteg adekvát klinikai tünetei mellett az anogenitális minták vizsgálata *C. trachomatis* pozitivitást jelez, mindenképp indokolt az LGV irányába történő további vizsgálat. Klinikai gyanú esetén a szerológiai módszerek (immunoblot) is alátámaszthatják a diagnózist a specifikus ellenanyagok

detektálása révén, mivel a D-K szerotípusok okozta fertőzésekkel ellentétben az invazív L1-3 szerotípusok detektálható IgA és IgG ellenanyagválaszt generálnak [15]. A reinfekciók gyakoriak, tartós védettség nincs. STI kórképről lévén szó, feltétlenül indokolt a partnerkutatás- és vizsgálat.

ÖSSZEFOGLALÁS

A bakteriális STI kórképek nemzetközi adatai növekvő számú megbetegedésekre hívják fel a figyelmet, amely több tényezővel is magyarázható. A HIV-fertőzéstől való félelem korábbi visszatartó ereje napjainkban már nem számottevő, és a felsorolt infekciók antibiotikumokkal (jelenleg még) gyógyíthatóak, bár hangsúlyozni kell, hogy a multirezisztens *N. gonorrhoeae* törzsek terjedése miatt ezen a területen is terápiás nehézségekkel kell számolni. A felnövekvő fiatal generáció egészségügyi alapismeretei erősen hiányosak, és a nemi betegségek kapcsán számos téves információ kering. A rizikócsoporthoz tartozók promiszkuus magatartása, az interneten történő ismerkedés és az alkalmi partnerek váltogatása a felelőtlen szexuális magatartással együtt fokozza a fertőződés kockázatát, ami a fekélyképződéssel járó infekciók esetében tovább növeli a társfertőzések kialakulásának esélyét [16]. A definitív diagnózishoz releváns minta, megfelelően végzett és interpretált laboratóriumi vizsgálat, a gyógyuláshoz pedig adekvát, korszerű terápia és kontrollvizsgálat szükséges. Ez a folyamat a gyakorlatban azonban számos ponton megakadhat, így a fertőző forrás tovább terjesztheti az infekciót.

Fontosnak tartjuk hangsúlyozni, hogy a felsorolt járványügyi adatok tükrében mindig szem előtt kell tartani az STI-kórképek lehetőségét, különösen magas rizikójú beteg jelentkezése esetén és nem kizárólagosan a nemi szervi lokalizációban észlelt elváltozásoknál. Extragenitális kórformáknál ugyanis csak az STI irányába kiterjesztett differenciál-diagnosztikai vizsgálatokkal lehet igazolni pl. a gonorrhoeás pharyngitist vagy a chlamydiás conjunctivitist, és ily módon kerülhető el, hogy tévesen Crohn-betegként kezeljék az LGV-s proctitisben szenvedő MSM férfit.

Az STI koinfekciók gyakorisága, a klinikailag gyakran átfedő vagy aspecifikus tünetek miatt feltétlenül indokolt, hogy a betegek kivizsgálása a teljes bakteriális STI spektrumot ölelje fel, mind a direkt kórokozó-kimutatás, mind a szerológiai szűrések terén. A hatékony megelőzés érdekében pedig elengedhetetlen a klinikai konzultáció, a felvilágosítás, a partnerkezelés, és a rizikócsoporthoz tartozók körében végzett szűrőprogramok.

Irodalomjegyzék:

1. WHO. Global Health Sector Strategy on Sexually Transmitted Infections. 2016 – 2021, May 26, 2016.
2. European Centre for Disease Prevention and Control. Sexually transmitted infections in Europe 2013. <http://www.ecdc.europa.eu/en/publications/Publications/sexually-transmitted-infections-europe-surveillance-report-2013.pdf> (2015, accessed 15 August 2015).
3. Stamm WE. *Chlamydia trachomatis*: progress and problems. J Infect Dis. 1999; 179:S380–3
4. Gencay M, Koskiniemi M, Fellman V et al. Chlamydia trachomatis infection in mothers with preterm delivery and in their newborn infants. APMIS. 2001 Sep;109(9):636-40.
5. Workowski KA, Bolan GA; Centers for Disease Control and Prevention. Sexually transmitted diseases treatment guidelines, 2015. MMWR Recomm Rep. 2015 Jun 5;64(RR-03):1-137.
6. Bignell C, Unemo M, European STI Guidelines Editorial Board. 2012 European guideline on the diagnosis and treatment of gonorrhoea in adults. Int J STD AIDS. 2013 Feb;24(2):85-92. doi: 10.1177/0956462412472837.
7. Zar HJ. Neonatal chlamydial infections: prevention and treatment. Pediatric Drugs, 2005. Vol. 7, No. 2, pp. 103-110
8. Walker GJ, Walker DG. Congenital syphilis: a continuing but neglected problem. Semin Fetal Neonatal Med. 2007 Jun;12(3):198-206. Epub 2007 Feb 28.
9. Nieuwenhuis RF, Ossewaarde JM, Götz HM et al. Resurgence of lymphogranuloma venereum in Western Europe: an outbreak of Chlamydia trachomatis serovar 12 proctitis in The Netherlands among men who have sex with men. Clin Infect Dis. 2004 Oct 1;39(7):996-1003. Epub 2004 Sep 8.
10. Lanjouw E, Ouburg S, de Vries HJ et al. 2015 European guideline on the management of Chlamydia trachomatis infections. Int J STD AIDS. 2016 Apr;27(5):333-48. doi: 10.1177/0956462415618837. Epub 2015 Nov 24.
11. Janier M, Hegyi V, Dupin N et al. 2014 European guideline on the management of syphilis. J Eur Acad Dermatol Venereol. 2014 Dec; 28(12):1581-93. doi: 10.1111/jdv.12734. Epub 2014 Oct 27.
12. Dr. Várkonyi Viktória, Dr. Balla Eszter: Szifilisz szerodiagnosztika, hagyományos és új vizsgálómódszereink helye a nemzetközi gyakorlat alapján. STD és Genitális Infektológia 2009. III.(1):3-9.
13. Ng LK, Martin IE. The laboratory diagnosis of Neisseria gonorrhoeae. Can J Infect Dis Med Microbiol. 2005 Jan-Feb; 16(1): 15–25.

14. de Vries HJ, Zingoni A, Kreuter A et al. European Branch of the International Union against Sexually Transmitted Infections. 2013 European guideline on the management of lymphogranuloma venereum. *J Eur Acad Dermatol Venereol*. 2015 Jan;29(1):1-6.
15. Balla E., Petrovay F., Mag T. et al. Confirmed cases of lymphogranuloma venereum in Hungary, 2012-2014: supportive diagnostic tool of immunoblotting. *Sex Transm Infect*. 2015;91(3):200.
16. Goh BT. Syphilis in adults. *Sex Transm Infect*. 2005 81(6):448-52.